



DEUTSCHES
PATENTAMT

② Aktenzeichen:
② Anmeldetag:
④③ Offenlegungstag:

P 31 10 128.3
16. 3. 81
23. 9. 82

Benutzungsgenehmigung

⑦① Anmelder:

Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der angewandten
Forschung e.V., 8000 München, DE

⑦② Erfinder:

Hasenfratz-Schreier, Hermann; Dr. Dipl.-Chem.; Kulbe,
Klaus-Dieter, Dr. Dipl.-Chem., 7000 Stuttgart, DE

⑤④ **Verfahren und Vorrichtung zur Entgiftung und Regeneration von Blut, Blutbestandteilen und bei der Blutreinigung anfallenden Lösungen sowie Kit für die Durchführung des Verfahrens**

Die Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Vorrichtung zur Entgiftung und Regeneration von Blut, Blutbestandteilen und bei der Blutreinigung anfallenden Lösungen. Das erfindungsgemäße Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man in einer ersten Verfahrensstufe (T) N-haltige und/oder aromatische Toxine entfernt und gegebenenfalls Hamstoff in Ammoniumhydrogencarbonat spaltet, in einer Verfahrensstufe (K) die gestörte Bilanz der als Kationen vorliegenden Substanzen in den zu regenerierenden Lösungen wiederherstellt, in einer Verfahrensstufe (A) die gestörte Bilanz der als Anionen vorliegenden Substanzen wiederherstellt und gleichzeitig den pH-Wert den physiologischen Erfordernissen angleicht und das erhaltene Regenerat in den Blutkreislauf des Patienten zurückführt oder erneut zur Entgiftung und Regeneration verwendet. Die Erfindung betrifft weiterhin eine Vorrichtung zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens, die sich dadurch auszeichnet, daß sie einen Behälter für die Adsorbentien der Verfahrensstufe (T), der Kationenaustauscher, Molekularsiebe sowie Anionenaustauscher mit starrer oder flexibler Begrenzung, eine für CO₂ durchlässige Membran in der Verfahrensstufe (K), einen Sterilfilter am Auslaß der Regenerationseinheit und eine pH-Meßstelle vor der Rückführung des Regenerats zu einem weiteren Blutentgiftungszyklus aufweist.

(31 10 128)

DE 3110128 A1

DE 3110128 A1

2646 AW/an

FRAUNHOFER-GESELLSCHAFT ZUR FÖRDERUNG DER ANGEWANDTEN
FORSCHUNG E.V.

8000 München 19

-
- 1 Verfahren und Vorrichtung zur Entgiftung und Regenera-
tion von Blut, Blutbestandteilen und bei der Blutrei-
nigung anfallenden Lösungen sowie Kit für die Durch-
führung des Verfahrens
- 5
-

P A T E N T A N S P R Ü C H E

- 10 1. Verfahren zur Entgiftung und Regeneration von Blut,
Blutbestandteilen und bei der Blutreinigung anfallenden
Lösungen, dadurch g e k e n n z e i c h n e t , daß
- 15 (1) in einer ersten Verfahrensstufe T N-haltige und/
oder aromatische Toxine entfernt werden und gege-
benenfalls Harnstoff in Ammoniumhydrogencarbonat
gespalten wird,
- 20 (2) in einer Verfahrensstufe K die gestörte Bilanz der
als Kationen vorliegenden Substanzen in den zu re-
generierenden Lösungen wiederhergestellt wird,

- 1 (3) in einer Verfahrensstufe A die gestörte Bilanz der
als Anionen vorliegenden Substanzen wiederherge-
stellt und gleichzeitig der pH-Wert den physiolo-
gischen Erfordernissen angeglichen wird und
- 5 (4) das erhaltene Regenerat in den Blutkreislauf des
Patienten zurückgeführt wird oder erneut zur Ent-
giftung und Regeneration zur Verfügung steht.
- 10 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch g e k e n n -
z e i c h n e t , daß man als bei der Blutreinigung an-
fallende Lösungen, das bei der Hämodialyse, der Peritoneal-
dialyse oder Intestinaldialyseerhaltene Dialysat, das bei der
Hämofiltration oder Membranplasmapherese gewonnene Filtrat
15 verwendet oder die bei mehreren solchen miteinander kombinier-
ten Verfahren anfallenden Lösungen verwendet.
3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 2, da-
durch g e k e n n z e i c h n e t , daß man bei der Ver-
20 fahrensstufe T die zu reinigende Flüssigkeit über vorbe-
handelte Aktivkohle leitet, deren Volumenanteil am Gesamt-
system zwischen 6 und 12% beträgt, und anschließend gege-
benenfalls über mit Urease belegte Aktivkohle leitet, de-
ren Volumenanteil am Gesamtsystem zwischen 3 und 6% be-
25 trägt.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch
g e k e n n z e i c h n e t , daß in der Verfahrensstufe
K die gestörte Bilanz der als Kationen vorliegenden Sub-
30 stanzen wieder eingestellt wird, indem man die zu behan-
delnde Flüssigkeit mit einem Gemisch von stark- und
schwachsauren Kationenaustauschern, deren Gesamtanteil zwi-
schen 20 und 40 Vol.-% liegt, und mit Molekularsieben mit
Ionenaustauschereigenschaften behandelt, deren Gesamtanteil
35 zwischen 20 und 50 Vol.-% beträgt.

1 5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch g e k e n n -
z e i c h n e t , daß das Gemisch der Kationenaustauscher
seinerseits zu 2 bis 8 Vol.-% in der Na^+ -Form, zu 2 bis 8
Vol.-% in der K^+ -Form, zu 0 bis 6 Vol.-% in der Ca^{2+} -Form,
5 zu 0 bis 6 Vol.-% in der Mg^{2+} -Form und der Rest jeweils in
der H^+ -Form vorliegt.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch
g e k e n n z e i c h n e t , daß man bei der Verfahrens-
10 stufe A die gestörte Bilanz der als Anionen vorliegenden
Substanzen wieder einstellt, indem man die zu behandelnde
Flüssigkeit mit einem Anionenaustauscherharz mit neutra-
len Gruppen behandelt, dessen Volumenanteil am Gesamtsy-
stem zwischen 15 und 50% umfaßt.

15

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 oder 7, da-
durch g e k e n n z e i c h n e t , daß man Gemische aus
Ionenaustauschern in den verschiedenen Formen und/oder aus
Molekularsieben verwendet oder daß man jeweils getrennte
20 Schichten aus den Harzen in den einzelnen Formen und/oder
aus den Molekularsieben verwendet.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch
g e k e n n z e i c h n e t , daß der pH-Wert des Regene-
25 rats im physiologisch erforderlichen Bereich von 7,0 bis
7,8, vorzugsweise 7,2 bis 7,4, gebracht wird.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch
g e k e n n z e i c h n e t , daß die Behandlung so durch-
30 geführt wird, daß das Regenerat einen den physiologischen
Erfordernissen entsprechenden Elektrolytgehalt aufweist,
so daß beim Erwachsenen

der Natriumgehalt 115 bis 165 mval/l, vorzugsweise
130 bis 150 mval/l,
35 der Kaliumgehalt 2,0 bis 6,5 mval/l, vorzugsweise
3,1 bis 5,0 mval/l,

- 1 der Calciumgehalt 3,0 bis 6,8 mval/l, vorzugsweise
4,0 bis 5,8 mval/l,
der Magnesiumgehalt 1,0 bis 3,0 mval/l, vorzugsweise
1,2 bis 2,0 mval/l,
- 5 der Chloridgehalt 85 bis 120 mval/l, vorzugsweise
95 bis 107 mval/l,
der Phosphatgehalt (anorganisch) 0 bis 6,0 mg/dl,
vorzugsweise 2,0 bis 4,8 mg/dl,
der Sulfatgehalt (anorganisch) 0,20 bis 1,20 mval/l
- 10 und vorzugsweise weniger als 0,70 mval/l ist,
die Hydrogencarbonatkonzentration 20 bis 30 mval/l
beträgt,
der Kreatiningehalt kleiner als 5,0 mg/dl, vorzugs-
weise kleiner als 2,5 mg/dl,
- 15 der Harnsäuregehalt kleiner als 5 mg/dl, vorzugsweise
kleiner als 2,5 mg/dl, ist,
der Harnstoff-Stickstoffgehalt auf mindestens 60% des
Ausgangswerts und
die Konzentration der Mittelmoleküle auf mindestens
- 20 50% des Ausgangswerts reduziert werden,
die Konzentration des Ammoniak weniger als 1,8 mg/l ist.
10. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach
einem der Ansprüche 1 bis 9, g e k e n n z e i c h n e t
durch einen Behälter (4) für die Adsorbentien der Verfah-
25 rensstufe T; der Kationenaustauscher, Molekularsiebe so-
wie Anionenaustauscher mit starrer oder flexibler Begren-
zung, eine für CO₂ durchlässige Membran (5) in der Ver-
fahrensstufe K, einen Sterilfilter (6) am Auslaß der Re-
generationseinheit und eine pH-Meßstelle (8) vor der Rück-
30 führung des Regenerats zu einem weiteren Blutentgiftungs-
zyklus.
11. Vorrichtung nach Anspruch 9, g e k e n n -
z e i c h n e t durch ein Ventil (7) und eine Pumpe (3),
35 die durch die pH-Meßstelle (8) reguliert werden.

- 1 12. Vorrichtung nach Anspruch 10 oder 11, g e -
k e n n z e i c h n e t weiterhin durch einen Blutleckde-
tektor (2), eine Entgiftungs- oder Blutreinigungsvor-
richtung (1) sowie übliche Zuleitungen etc.

5

13. Kit zur Durchführung des Verfahrens nach einem
der Ansprüche 1 bis 9, g e k e n n z e i c h n e t durch
eine Regenerationseinheit aus einem Behälter (4), der mit
10 Aktivkohle, Kationenaustauschergemisch, Molekularsieb und
Neutralharz gefüllt ist, sowie einen Behälter (9), der
mit einer Lösung gefüllt ist, die 6000 bis 10000 Einhei-
ten Urease sowie Anionen und Kationen in Konzentrationen
enthält, welche zur gewünschten partiellen Vorbelegung
15 der Adsorbentien führen.

14. Kit nach Anspruch 13, g e k e n n z e i c h n e t
durch die Regenerationseinheit nach Anspruch 11 sowie ei-
nen Behälter, der gefriergetrocknete Urease sowie die er-
20 forderlichen Anionen und Kationen in fester Form enthält.

B E S C H R E I B U N G

1 Die Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Vorrichtung zur Entgiftung und Regeneration von Blut, Blutbestandteilen und bei der Blutreinigung anfallenden Lösungen, wie sie zum Beispiel bei der Hämodialyse, der Peritonealdialyse, 5 Intestinaldialyse, Hämofiltration oder Membranplasma-pherese erhalten werden, oder Lösungen, die bei Kombinationen dieser Verfahren erhalten werden.

Erfindungsgemäß werden in getrennten Verfahrensstufen die 10 stickstoffhaltigen und/oder aromatischen Toxine entfernt, die gestörte Bilanz der als Kationen vorliegenden und die gestörte Bilanz der als Anionen vorliegenden Substanzen wieder den physiologischen Erfordernissen angeglichen, so daß das so erhaltene Regenerat wieder dem Patienten rein- 15 fundiert oder als Dialyseflüssigkeit verwendet werden kann.

Die Nieren sind lebenswichtige Organe. Sie haben die Aufgabe, Blutplasma abzufiltrieren und daraus den Urin zu 20 bilden. Außerdem sind sie maßgeblich an der Aufrechterhaltung des Säuren-Basen-Gleichgewichts und der Regulation des Salz-Wasser-Haushalts beteiligt.

Die weitaus wichtigste Leistung der Nieren ist die Urinbil- 25 dung. Mit dem Urin werden Wasser, Schlackenstoffe, Salze und Säuren aus dem Körper ausgeschieden. Versagt die Niere, so muß es zum Rückstau ihrer Ausscheidungsprodukte kommen. Der Grundstoffwechsel der Körperzellen ist jedoch nicht zu stoppen und liefert auch bei einem Versagen der Niere aus- 30 scheidungsbedürftige Abfallprodukte. Dazu gehören neben giftigen Stoffen auch Kalium- und Säureionen, die erst zur Schädigung und dann zum Tode des Körpers durch eine Blutharnvergiftung (Urämie) führen können.

1 Die Niere versagt je nach den Umständen akut oder chro-
nisch . Das langsame Nierenversagen (chronische Nierenin-
suffizienz) kann bis zum völligen Nierenversagen führen.
Der mit dem Begriff "Nierenversagen" verknüpfte Vergif-
5 tungszustand des Körpers drückt sich vor allem in einem
Ansteigen der Harnstoff-, Harnsäure-, Kreatinin- und Phos-
phatkonzentrationen und in einem vermehrten Auftreten harn-
pflichtiger Metaboliten des Proteinstoffwechsels im Blut
aus. "Harnpflichtig" heißen Stoffwechselendprodukte, die
10 im Körper nicht weiter verwendbar sind und ausgeschieden
werden müssen, zum Beispiel Phenolderivate, Indol-Peptide,
Guanidin und urämische Moleküle (sogenannte Mittelmolekü-
le, die oft für periphere Neuropathie verantwortlich ge-
macht werden).

15
Versagt die Niere und führen die gängigen Behandlungsmetho-
den nicht zu einer Wiederherstellung der Ausscheidungs-
funktion der Niere, so kann in vielen Fällen nur noch der
Einsatz künstlicher Nieren die Entschlackung des Körpers
20 sicherstellen.

So müssen ab einem gewissen Stadium der Nierenfehlfunktion
extrarenale Behandlungsverfahren angewendet werden, wie
zum Beispiel die Hämofiltration, die Hämodialyse, die Pe-
25 ritonealdialyse, die Intestinaldialyse, Plasmaseparation
oder miteinander kombinierte Verfahren.

Bei der Hämofiltration wird dem Blut unter Einwirkung eines
geringen hydrostatischen Druckes nach dem Prinzip der Ul-
30 trafiltration durch großporige Membranen ein Plasmawasser-
filtrat entzogen, das alle Substanzen einschließlich der
Giftstoffe bis zu einer membranabhängigen Ausschlußgrenze
(Molekulargewichte vorzugsweise zwischen 13000 und 60000
Dalton) identisch ihrer Konzentration im Blut enthält. Das
35 entzogene Volumen (20 bis 30 l) muß volumenidentisch bis
auf einen Entzug von 2 bis 3 l substituiert werden. Eine

1 Regeneration des Hämofiltrats ist hinsichtlich der Minia-
turisierung, einer Vereinfachung der Bedienung und vor
allem nicht zuletzt einer enormen Kosteneinsparung (die
Substitutionsflüssigkeit kostet zur Zeit pro Patient und
5 Jahr ca. DM 10000,--) erstrebenswert.

Bei der Hämodialyse diffundieren die harnpflichtigen Sub-
stanzen aus dem Blut durch eine semipermeable Dialysemem-
bran in eine Dialysierflüssigkeit, die die physiologisch
10 erforderlichen Bestandteile des Blutplasmas in Konzentra-
tionen enthält, wie sie durchschnittlich beim gesunden
Menschen auftreten. Es entsteht über die Membran für die
harnpflichtigen Substanzen ein Konzentrationsgefälle, so
daß diese das Blut verlassen und in die Dialyseflüssigkeit
15 übertreten.

Im allgemeinen werden 300 bis 400 l frische Dialyselösung
für eine sechs- bis achtstündige Behandlung eines Patien-
ten benötigt. Dieses Verfahren ist daher technisch kompli-
20 ziert und aufwendig.

Bei der Peritonealdialyse wird als Austauschmembran das
Bauchfell (Peritoneum) benutzt. Die Spülflüssigkeit läßt
man durch einen Peritonealkatheter in die Bauchhöhle ein-
25 fließen. Je nach der Größe des Patienten werden 500 bis
200 ml in die Bauchhöhle instilliert. Nach 30 Minuten bis
zwei Stunden wird die Spüllösung durch Ablassen entnommen
und extrakorporal durch einen Dialysator geleitet, ent-
schlackt und ist für die Wiederverwendung verfügbar. Nach
30 der Entnahme der Spüllösung wird gleichzeitig neue Spüllö-
sung in den Peritonealraum gegeben. Innerhalb von 24 Stun-
den können somit 20 l verbrauchte Spülflüssigkeit anfallen,
die durch Dialyse gereinigt werden müssen, so daß sie wie-
derverwendbar sind.

35

Die Peritonealdialyse besitzt viele Nachteile. Zur Vermei-
dung von Bauchfellentzündungen (Peritonitis) müssen Anti-

1 biotika verabreicht werden, und außerdem treten Überwässerungen sowie Eiweißverluste auf.

Eine weitere Form der künstlichen Niere stellt die Intestinaldialyse dar. Mit Hilfe einer im Dünndarm liegenden Sonde wird Infusionsflüssigkeit in den Darm (Intestinum) gepumpt und wieder abgesaugt, wobei die in den Darm ausgeschiedenen Stoffwechselschlacken ausgewaschen werden. Die verbrauchte Infusionslösung wird dann zu ihrer Regenerierung einer Dialyse unterworfen.

Bei der Plasmapherese wird das Blut zur Blutreinigung durch eine Membran großer Ausschlußgrenze vornehmlich in der Größenordnung von 1 000 000 bis 3 000 000 Dalton in eine Zellfraktion und eine Plasmafraktion separiert. Das anfallende Filtrat kann dann einer Detoxikationseinheit zugeführt werden, wo es z.B durch Dialyse gereinigt wird. Es kann nach der Entgiftung wieder injiziert werden.

Bei den obigen Verfahren fallen große Mengen an toxischen Lösungen an, die entweder verworfen oder zu ihrer Wiedergewinnung regeneriert werden müssen. Die Regeneration derartiger Lösungen ist mit Schwierigkeiten verbunden, da einerseits große Flüssigkeitsmengen gehandhabt werden müssen und andererseits die Konzentration der einzelnen Bestandteile der frischen Lösung bestimmte, innerhalb enger Grenzen liegende "Normwerte" aufweisen muß, damit bei den entsprechenden Verfahren möglichst solche Konzentrationen im Blut erreicht werden, wie sie bei gesunden Patienten auftreten.

Aus den obigen Ausführungen folgt, daß die derzeit verfügbaren Verfahren und Vorrichtungen für die direkte oder indirekte Blutentgiftung sehr aufwendig sind und daß damit die Kosten sehr hoch sind. Es kann daher heute nur eine beschränkte Anzahl von Patienten, deren Blut entgiftet

1 werden muß, behandelt werden. Es besteht daher ein großer
Bedarf nach Verfahren, mit denen Körpergifte entfernt wer-
den, die weniger kompliziert und einfacher durchzuführen
sind als die bekannten Verfahren.

5

In der DE-OS 2 032 061 wurde ein Rezirkulations-Dialysat-System vor-
geschlagen, gemäß dem die toxischen Substanzen aus der verbrauchten
Dialyselösung entfernt werden können und gemäß dem die re-
generierte Dialyselösung recycelt werden kann. Bei

10 diesem bekannten Regenerationssystem für Dialysat
auf Aluminiumoxid fixierte Urease Harnstoff enzymatisch in
Ammoniumcarbonat umgewandelt. In einer weiteren Stufe wer-
den durch Zirkoniumphosphat Ammoniumionen entfernt, und in
einer nachfolgenden Stufe werden die Phosphat- und Sulfat-
15 ionen durch Zirkonoxid entfernt. Die Vorteile dieses Ver-
fahrens bestehen in der wesentlichen Verminderung des bei
der Hämodialysebehandlung mittels künstlicher Niere benö-
tigten Volumens der Dialyseflüssigkeit von ca. 300 bis
400 l auf ca. 20 bis 40 l. Damit ist jedoch der Patient
20 nicht von einer Behandlung in der Dialysestation unabhängig.

Für dieses Verfahren ist jedoch eine Reihe von Nachteilen
bekannt [vgl. C. Fuchs et al., Artif. Organs 3 (3), 279
-280 (1979)]. Als wesentlicher Nachteil erwies sich so
25 zum Beispiel die vollständige Entfernung von Kalium, Cal-
cium und Magnesium, so daß diese vor der Wiederverwendung
des Regenerats nachdosiert werden müssen. Die Nachdosie-
rung ist mit Schwierigkeiten verbunden und erfordert zu-
sätzliche Meß- und Analyseanordnungen.

30

Bei der Peritonealdialyse muß zusätzlich Glucose zugesetzt
werden [vgl. K. Maeda et al., Artif. Organs 3 (4), 336
-340 (1979)]. Auch hierzu sind zusätzliche Meß- und Analy-
seanordnungen erforderlich.

35

Ein weiterer Nachteil des bekannten Systems ist der, daß
das Aluminiumoxid, das als Ureaseträger verwendet wird,

1 Aluminiumionen freisetzt, denen neurotoxische Wirkungen
zugeschrieben werden.

Die Verwendung von Zirkonphosphat in dieser Regenerations-
5 vorrichtung bewirkt außerdem eine Freisetzung von Fluorid-
ionen, die den Knochenstoffwechsel störend beeinflussen
können. Weiterhin werden Protonen freigesetzt, die eine
Übersäuerung des Blutes (Acidose) bewirken. Gelegentlich
wurden auch Durchbrüche des besonders toxischen Ammoniaks
10 registriert.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein
Regenerationssystem zur Verfügung zu stellen, mit dem auf
einfache Art und Weise die bei den zuvor beschriebenen
15 Verfahren anfallenden Flüssigkeiten gereinigt werden kön-
nen, so daß sie den physiologischen Erfordernissen ent-
sprechen und einer Wiederverwendung zugeführt werden kön-
nen. Insbesondere sollen mit dem erfindungsgemäßen System
Depletionssyndrome vermieden werden, die toxischen Sub-
20 stanzen sollen entfernt werden, und eine den physiologi-
schen Verhältnissen angepaßte Ionen- und insbesondere Pro-
tonenbilanz soll erzeugt werden. Die Einstellung soll in-
nerhalb der Regenerationseinheit selbst erfolgen, so daß
keine zusätzlichen technischen Dosiervorrichtungen erfor-
25 derlich sind.

Erfindungsgemäß soll insbesondere auch ein System zur Ver-
fügung gestellt werden, mit dem Blut oder Blutbestandtei-
le, wie Plasma oder Serum, direkt entgiftet werden können,
30 ohne daß es erforderlich ist, das Blut bzw. die Plasmabe-
standteile anderen bekannten Behandlungsverfahren zur Ent-
giftung zu unterwerfen.

Gegenstand der Erfindung ist somit ein Verfahren zur Ent-
35 giftung und Regeneration von Blut, Blutbestandteilen und
bei der Blutreinigung anfallenden Lösungen, das dadurch

1 gekennzeichnet ist, daß in einer ersten Verfahrensstufe T
N-haltige und/oder aromatische Toxine entfernt werden und
gegebenenfalls Harnstoff in Ammoniumhydrogencarbonat ge-
spalten wird, in einer Verfahrensstufe K die gestörte Bi-
5 lanz der als Kationen vorliegenden Substanzen in den zu re-
generierenden Lösungen wiederhergestellt wird, in einer
Verfahrensstufe A die gestörte Bilanz der als Anionen vor-
liegenden Substanzen wiederhergestellt und gleichzeitig
der pH-Wert den physiologischen Erfordernissen angegli-
10 chen wird und das erhaltene Regenerat in den Blutkreislauf
des Patienten zurückgeführt wird oder erneut zur Entgif-
tung und Regeneration zur Verfügung steht.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin eine Vorrichtung
15 zur Durchführung des oben beschriebenen Verfahrens, die
gekennzeichnet ist durch einen Behälter für die Adsorben-
tien der Verfahrensstufe T, der Kationenaustauscher, Mo-
lekularsiebe sowie Anionenaustauscher mit starrer oder
flexibler Begrenzung, eine für CO_2 durchlässige Membran in
20 der Verfahrensstufe K, einen Sterilfilter am Auslaß der
Regenerationseinheit und eine pH-Meßstelle vor der Rück-
führung des Regenerats zu einem weiteren Blutentgiftungs-
zyklus.

25 Die durch die Erfindung erreichten Vorteile sind im wesent-
lichen darin zu sehen, daß die vornehmlich urämischen To-
xine aus dem menschlichen Blut oder aus Blutbestandteilen
oder aus bei der Blutreinigung anfallenden Lösungen auf
einfache Weise entfernt werden können und daß durch Ein-
30 stellung der Konzentrationen der Elektrolyte in dem Rege-
nerat entsprechend den physiologischen Erfordernissen das
erhaltene Regenerat direkt wieder infundiert oder einer
Wiederverwendung zugeführt werden kann.

35 Überraschenderweise wurde gefunden, daß es mit dem erfin-
dungsgemäßen Verfahren möglich ist, die Elektrolytgehalte

1 in dem Blut den physiologischen Erfordernissen anzupassen.
 So wird durch das erfindungsgemäße Verfahren erreicht, daß
 nach Durchführung des Verfahrens folgende Konzentrationen
 im Blutplasma oder Serum erhalten werden (die Grundlagen
 5 der Angaben bilden die Durchschnittswerte bei Erwachsenen
 in Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen, G. Thieme
 Verlag, Stuttgart, 1975, 7. Ausgabe, Seiten 553 ff.):

10	Natriumionen:	115 bis 165 mval/l, vorzugsweise 130 bis 150 mval/l,
	Kaliumionen:	2,0 bis 6,5 mval/l, vorzugsweise 3,1 bis 5,0 mval/l,
15	Calciumionen:	3,0 bis 6,8 mval/l, vorzugsweise 4,0 bis 5,8 mval/l,
	Magnesiumionen:	1,0 bis 3,0 mval/l, vorzugsweise 1,2 bis 2,0 mval/l,
20	Phosphat (anorg.):	0 bis 6,0 mg/dl, vorzugsweise 2,0 bis 4,8 mg/dl,
	Sulfat (anorg.):	0,2 bis 1,2 mval/l, vorzugsweise weniger als 0,7 mval/l,
25	Hydrogencarbonat:	20 bis 30 mval/l,
	Kreatinin:	weniger als 5,0 mg/dl, vorzugsweise weniger als 2,5 mg/dl,
30	Harnsäure:	weniger als 5,0 mg/dl, vorzugsweise weniger als 2,5 mg/dl,
	Harnstoff-Stickstoff:	mindestens 60% des Ausgangswerts
35	Mittelmoleküle:	mindestens 50% des Ausgangswerts
	Ammoniak:	weniger als 1,8 mg/l

Die Kombinationsfähigkeit dieses Regenerationsverfahrens
 30 mit den gebräuchlichen Hämofiltrations- und Dialysesyste-
 men in der sogenannten "künstlichen Niere" gestattet eine
 deutliche Reduzierung des Dialysat- und Hämofiltratvolu-
 mens, erlaubt eine Miniaturisierung und dadurch eine ein-
 fachere Bedienung der gesamten Einheit. Die Mobilität des
 35 Nierenpatienten kann erheblich erhöht werden. Dem oben be-
 schriebenen Regenerationsverfahren kommt nicht zuletzt da-

1 durch eine enorme wirtschaftliche Bedeutung zu, daß eine Wasseraufbereitungsanlage und unter anderem auch weitere verborgenen Kostenquellen entfallen. So kostet allein die Substitutionsflüssigkeit pro Patient und Jahr ca. 5000,--
5 bis 10000,-- DM, also in der Bundesrepublik Deutschland ca. 100 Millionen DM jährlich.

Hinzu kommt, daß ein immer höherer Aufwand, der für Überwachung und zusätzliche Dosierungsvorrichtungen bei her-
10 kömmlichen Verfahren getrieben werden muß, vermieden wird.

Das erfindungsgemäße Verfahren schafft durch Auswahl, Vorbehandlung und Anordnung geeigneter Komponenten ein Regenerationssystem, welches in der Lage ist, unter Vermeidung
15 von Depletionssyndromen (Mangelercheinungen) neben der Entfernung der toxischen Substanzen auch für eine den physiologischen Verhältnissen angepaßte Ionen- und insbesondere Protonenbilanz zu sorgen. Dies erübrigt zusätzliche aufwendige Steuer- und Dosiervorrichtungen.

20

Die sogenannten urämischen Mittelmoleküle, die sich in den Körperflüssigkeiten von Urämiepatienten anreichern und für das Auftreten bestimmter pathophysiologischer Erscheinungen verantwortlich zu machen sind [J. Bergström und P.
25 Fürst, Uremic Middle Molecules, Clinical Nephrology, Vol. 5, Nr. 4 (1976⁷), werden entfernt, zumindest aber auf die Hälfte der Ausgangswerte reduziert.

Die vorliegende Erfindung kann zur Regeneration des Blut-
30 plasmas direkt, des bei der Hämodialyse, der Peritonealdialyse oder Intestinaldialyse erhaltenen Dialysats, des bei der Hämofiltration oder Membranplasmapherese gewonnenen Filtrats verwendet werden.

35 Die wesentlichsten Merkmale des erfindungsgemäßen Verfahrens sind die Stufen T, A und K. Die Stufen A und K kön-

1 nen in beliebiger Reihenfolge durchgeführt werden. Es ist
jedoch bevorzugt, daß die Stufe K vor der Stufe A durchge-
führt wird. Wird die Stufe A vor der Stufe K durchgeführt,
so muß anschließend der pH-Wert den physiologischen Bedin-
5 gungen angepaßt werden.

Bevor die erfindungsgemäßen Stufen T, K und A durchge-
führt werden, kann die zu reinigende Flüssigkeit zur me-
chanischen Vorreinigung von feinen Teilen und Verunreini-
10 gungen in an sich bekannter Weise über präparative Adsor-
bentien geleitet werden.

Bei der Verfahrensstufe T wird die zu reinigende Flüssig-
keit über anorganische und/oder organische Adsorbermateria-
15 lien hoher spezifischer Oberfläche (zum Beispiel Gläser,
Aluminiumoxid, poröse Metalloxide, etc., besonders bevor-
zugt Aktivkohle) geleitet, damit die Toxine adsorptiv ge-
bunden werden.

20 Die Adsorbereigenschaften müssen wie folgt sein: hohe spe-
zifische Oberfläche (größer $250 \text{ m}^2/\text{g}$, vorzugsweise über
 $1000 \text{ m}^2/\text{g}$ nach BET-Methode [Lehrbuch der Chemischen Ver-
fahrenstechnik, VEB Verlag Leipzig, 1969, Seiten 635 bis
640] bestimmt;), hohe Adsorptionskapazität und schnelle
25 Adsorptionskinetik. Die Korngröße ist beliebig: um schnel-
le Adsorptionskinetiken zu erhalten, sollte sie möglichst
klein sein, um den Druckabfall beim Durchströmen gering zu
halten, ist sie zweckmäßigerweise 0,5 bis 1 mm. Die Form
der Adsorberpartikel kann unregelmäßig gebrochen, stäb-
30 chenförmig oder auch sphärisch sein. Eine Vorbehandlung
in Anlehnung an die Arbeiten von R.A. Van Wageningen et al.
[Biomater., Med. Dev., Art. Org. 3 (3), 319 - 364 (1975)]
ist durchzuführen, um die Materialien von wasserlöslichen
Substanzen zu befreien. Die Adsorbermaterialien sollen ei-
35 ne nach BET-Methode bestimmte Porenvolumenverteilung der-
gestalt haben, daß ca. 80% der inneren Oberfläche vorzugs-
weise im Porenradialbereich von 40 bis 100 \AA vorhanden ist.

1 Folgende Adsorptionskinetikkenwerte sollen für das Adsorbermaterial erfüllt sein: für Acetylsalicylsäure als Adsorptiv soll innerhalb von 10 Minuten die Konzentration in der Lösung auf ca. 20% der Ausgangskonzentration, vorzugsweise ca. 10%, herabgesetzt werden; für Kreatinin als Adsorptiv soll innerhalb von 10 Minuten die Konzentration auf weniger als 50% der Ausgangskonzentration gesenkt werden. Zur Beschreibung der Adsorptionskinetik verschiedener Adsorbermaterialien werden jeweils 10 g des Adsorbermaterials des Korngrößenbereichs 0,5 bis 1,0 mm in ein auf 37°C thermostatisiertes Becherglas, welches mit 400 ml einer PBS-gepufferten Acetylsalicylsäure bzw. Kreatininlösung (Konzentration $c = 2 \text{ g/l}$ PBS-Lösung) gefüllt ist, zugegeben.

15

Die Adsorptivlösung wird mit einem Propellerrührer ständig umgerührt. Zum Zeitpunkt der Adsorberzugabe wird der Startpunkt des Versuchs festgelegt und als $t = 0$ bezeichnet. Durch Adsorption an die Aktivkohle sinkt die Konzentration des Adsorptivs in der Pufferlösung ab. Die Konzentrationsabnahme zur Zeit t wird bestimmt. Neben Kinetikmessungen geben Messungen der Adsorptivkonzentration, zum Beispiel Kreatinin am Säulenausgang, weitere Informationen über das Adsorptionsverhalten der unterschiedlichen Adsorbermaterialien.

Von einem Vorratsbehälter, der mit 5 l Kreatininlösung Konzentration von $c = 1 \text{ g Kreatinin/l PBS-Lösung}$ gefüllt ist, wird mit einer Schlauchpumpe bei einer Förderleistung von 10 ml/min diese Lösung über eine auf 37°C thermostatisierte Glassäule geleitet, die einen Durchmesser von 2,5 cm, eine Höhe von ca. 4,5 cm hat und mit 10 g Adsorbermaterial der Korngröße 0,5 bis 1,0 mm gefüllt ist. Nach dieser Versuchsanordnung soll ein Durchbruch für Kreatinin frühestens dann erfolgen, wenn ca. 800 ml der Lösung durch die Säule geflossen sind, d.h. die Konzentration von Kreatinin im Säulenauslauf 10% der Ausgangskonzentration erreicht hat.

- 1 Bei einer bevorzugten erfindungsgemäßen Ausführungsform wird Aktivkohle verwendet, die mit dem Enzym Urease belegt ist. Um die bei einem Urämiker üblicherweise vor einer Behandlung mit der künstlichen Niere im Blut vorhandene Menge Harnstoff (ca. 80 mg/dl Harnstoff-Stickstoff) innerhalb der Behandlungsdauer von vier bis sechs Stunden in Ammoniumhydrogencarbonat umwandeln zu können, müssen ca. 6000 bis 10000 U des Enzyms Urease EC 3.5.1.5. (vorzugsweise gereinigtes und getrocknetes Enzym aus "jack bean";
- 5
- 10 Definition und Bestimmung der U siehe G. Talsky et al., Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 348, 1372-1376 (1967) auf dem Adsorbermaterial der Verfahrensstufe T vorhanden sein. Vorzugsweise wird die benötigte Menge der Urease in phosphatgepufferter, isotoner Kochsalzlösung (PBS-Lösung)
- 15
- 20 gelöst und adsorptiv auf das gewählte Adsorbermaterial aufgebracht. Nach der o.a. Literaturstelle wird dann die Aktivität des präparierten Materials in Units U/mg bestimmt. Man kann bei der Verfahrensstufe T auch ein Gemisch aus verschiedenen Adsorbentien, zum Beispiel aus Aktivkohle (wie oben ausgeführt) und Aktivkohle, die mit Urease belegt ist, verwenden. Ein solches Gemisch kann man einerseits als Schicht einsetzen, oder man kann die Aktivkohle und das mit Urease belegte Adsorbermaterial vermischen und dann die zu reinigende Flüssigkeit über ein solches Gemisch leiten.
- 25

Verwendet man ein solches Gemisch, so wird die Aktivkohle das Kreatinin, die Harnsäure, die Mittelmoleküle und N-haltige Metaboliten, zum Beispiel Aminosäuren, adsorbieren, und die Urease auf dem Adsorbermaterial wird den Harnstoff in Ammoniumhydrogencarbonat spalten.

30

Die Mittelmoleküle werden durch ihr Elutionsprofil bei der Gelpermeationschromatographie anhand der Absorptionen im ultravioletten Bereich (bei 254 nm und bei 280 nm) und mittels Eichsubstanzen bekannten Molekulargewichts charakterisiert.

35

1 Nach der Stufe T erhält man eine Lösung, die als Kationen
NH₄⁺-Ionen enthält sowie die in der Lösung ursprünglich
bereits vorhandenen Kationen, wie Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺ und Mg⁺⁺.
In den meisten Fällen sind die Konzentrationen dieser Ka-
5 tionen zu hoch. Dies gilt insbesondere bei chronischer
Urämie. Unter allen Umständen müssen aber die NH₄⁺-Ionen
entfernt werden. Die Lösung enthält weiterhin als Anionen
Phosphat-, Chlorid-, Sulfat- und Carbonationen, die gege-
benenfalls auch in Hydrogenform vorliegen können. Die Kon-
10 zentration der Anionen hängt von der Konzentration der
Kationen ab und ist im allgemeinen zu hoch.

Zur Entfernung der Kationen wird die zu reinigende Flüssigkeit in einer Verfahrensstufe K über ein Gemisch von
15 stark- und schwachsauren Kationenaustauschern und über Molekularsiebe geleitet.

Bei der Verfahrensstufe K wird die nach der Passage der Stufe T anfallende Flüssigkeit noch über Molekularsiebe
20 und Ionenaustauscher geleitet. Als Molekularsiebe kommen
für Ammoniumionen spezifische Molekularsiebe der Korngrößen 0,3 bis 2 mm und der Austauschkapazität 2,5 bis 7,5 mEqu pro g zur Anwendung [s. DE-OS 2 512 212; und R.M. Barrer, Zeolites and Clay Materials as Sorbents and Molecular Sieves, Academic Press London, New York, San Francisco 1978]. Als schwachsaure Kationenaustauscher fungieren organische Polymere mit austauschaktiven Gruppen der Kapazität 2,1 bis 3,5 mEqu pro ml Schüttvolumen bei einem pK-Wert von 5,6 bis 6,5, vorzugsweise 6,1, und einer Korngröße von ca. 0,2 bis 2,0 mm, vorzugsweise 0,3 bis 1,2 mm;
30 als starksaure Kationenaustauscher fungieren organische Polymere mit austauschaktiven Gruppen der Kapazität 1,6 bis 2,5 mEqu pro ml Schüttvolumen und der Korngröße 0,2 bis 2,0 mm, vorzugsweise 0,3 bis 1,2 mm.

35

Nach den Vorschriften der Hersteller werden diese Ionenaustauscher zum Teil in die Natrium-, Kalium-, Calcium-

1 und/oder Magnesiumform überführt. Dies kann auf mehreren
Wegen geschehen. Beispielsweise kann man Proben
der Ionenaustauscher mit Natrium-, Kalium-, Calcium- oder
Magnesiumsalzlösungen, wie vom Hersteller angegeben, behan-
5 deln und die erhaltenen Ionenaustauscher in den jeweili-
gen kationischen Formen in einer Säule mit vorbestimmten Mengen-
verhältnissen übereinanderschichten. Man kann jedoch auch
die erhaltenen Ionenaustauscher in Natrium-, Kalium-, Cal-
cium- oder Magnesiumform in bestimmten Gewichtsprozenten
10 miteinander vermischen und das Gemisch dann bei dem erfin-
dungsgemäßen Verfahren und der erfindungsgemäßen Vorrich-
tung verwenden. Eine andere Möglichkeit besteht darin, daß
man eine Lösung herstellt, die Natrium-, Kalium-, Calcium-
und/oder Magnesiumsalze im Gemisch enthält, und diese Lö-
15 sung zur Behandlung der Ionenaustauscher verwendet. Man
erhält dann Ionenaustauscher, in denen Natrium-, Kalium-,
Calcium- und/oder Magnesiumformen gleichzeitig vorliegen.

Bei der Verfahrensstufe A wird die gestörte Bilanz der als
20 Anionen vorliegenden Substanzen wiederhergestellt, d.h. im
allgemeinen müssen die oben erwähnten Anionen aus der zu
reinigenden Flüssigkeit entfernt werden. Als Anionenaus-
tauscher werden organische Polymere mit primären, sekundä-
ren und tertiären Aminogruppen in der neutralen Form mit
25 einer Totalaustauschkapazität von 1,4 bis 2,0 mEqu pro ml
Schüttvolumen, vorzugsweise 1,7 mEqu/ml der Körnung 0,2
bis 2,0 mm, eingesetzt. Bei der Behandlung mit den Anionen-
austauschern werden alle mehrwertigen Anionen gebunden,
insbesondere Phosphat-, Hydrogencarbonat-, Sulfat- und gegeb-
30 nenfalls Chloridionen entfernt.

Erfindungsgemäß kann der pH-Wert nach bzw. vor den einzel-
nen Verfahrensstufen gemessen und gegebenenfalls durch
physiologisch annehmbare Verbindungen auf den physiologi-
35 schen Bereich eingestellt werden. Vorzugsweise wird der
pH-Wert gleich bei der Durchführung der Verfahrensstufe A

1 den physiologischen Bedingungen angepaßt. Er liegt bevorzugt im Bereich von 7,0 bis 7,8 bevorzugt im Bereich von 7,2 bis 7,4.

Die bei dem erfindungsgemäßen Verfahren erhaltene behandelte Flüssigkeit wird einer Wiederverwendung zugeführt, was im Falle der Hämofiltration und der Plasmaseparation über eine als Sterilfilter wirkende Membran, vorzugsweise eine in der ersten Verfahrensstufe bereits benutzte gleichartige Membran, geschieht, um bei der Rückgabe der entgifteten Flüssigkeit in den Blutkreislauf Sterilität bzw. Pyrogenfreiheit zu garantieren. Im Falle der Peritonealdialyse muß das Peritonealdialysat ebenfalls über eine geeignete Membran bzw. ein geeignetes Sterilfilter in den Dialysekreislauf zurückgeführt werden. Bei der Hämodialyse ist dies nicht unbedingt erforderlich.

Um die Sterilität bzw. Pyrogenfreiheit zu garantieren, wird das Regenerat im Falle der Hämofiltration und der Plasmaseparation über eine als Sterilfilter fungierende Membran, vorzugsweise eine in der ersten Stufe bereits benutzte gleichartige Membran, dem externen Blutkreislauf zurückgegeben. Im Falle der Peritonealdialyse muß das Peritonealdialysat ebenfalls über eine geeignete Membran bzw. ein geeignetes Sterilfilter in den Dialysekreislauf zurückgegeben werden. Bei der Hämodialyse ist dies nicht unbedingt erforderlich.

In den beigefügten Zeichnungen wird die Erfindung näher erläutert. Es zeigen:

30

Figur 1 eine schematische Darstellung des erfindungsgemäßen Verfahrens und der erfindungsgemäßen Vorrichtung.

35 Wie aus der Figur 1 erkennbar ist, besteht die Stufe T aus einer Schicht aus einem Adsorbens, vorzugsweise Aktivkoh-

- 1 le, und einer Schicht aus einem Adsorbens, das mit Urease belegt ist, vorzugsweise auch mit Urease belegte Aktivkohle. Der Volumenanteil der Schicht T am Gesamtsystem liegt zwischen 5 und 25, vorzugsweise 9 und 18, Vol.-%, wobei
- 5 der Volumenanteil an Adsorbens zwischen 5 und 15, vorzugsweise 6 und 12 Vol.-%, und der an Adsorbens, das mit Aktivkohle belegt ist, zwischen 0 und 10, vorzugsweise 3 und 6, Vol.-% liegt.
- 10 Bei der in der Figur dargestellten Stufe K werden zwei verschiedene Schichten an Kationenaustauscher und eine Schicht an Molekularsieb verwendet.
- Der Gesamtvolumenanteil der Schicht K beträgt 15 bis 50, 15 vorzugsweise 20 bis 40 Vol.-%. Der Gesamtanteil an den Molekularsieben mit Ionenaustauschereigenschaften beträgt zwischen 20 und 50 Vol.-%.
- 20 Das Gemisch aus Kationenaustauscher enthält seinerseits 2 bis 8 Vol.-% in der Na^+ -Form, 2 bis 8 Vol.-% in der K^+ -Form, 0 bis 6 Vol.-% in der Ca^{++} -Form, 0 bis 6 Vol.-% in der Mg^{++} -Form und der Rest jeweils in H^+ -Form, wobei die einzelnen Formen als Schichten oder als Mischung vorlie-
- 25 gen können. Bei der in Figur 1 dargestellten Ausführungsform wird ein Gemisch aus Kationenaustauscher verwendet, welches mit Na^+ , K^+ , Ca^{++} vorbelegt ist, und dann wird Kationenaustauscher in der Mg^{++} -Form verwendet. Der Volumenanteil am Gesamtsystem des Anionenaustauscherharzes be-
- 30 trägt 10 bis 60 Vol.-%, bevorzugt 15 bis 50 Vol.-%.

In Figur 1 sind die Verfahren, die in den einzelnen Stufen ablaufen, schematisch dargestellt. In der Stufe T erfolgt eine Adsorption von Kreatinin, Harnsäure, Mittelmolekülen

35 und anderen N-haltigen Metaboliten, wie Aminosäuren. Weiterhin wird der Harnstoff in Ammoniak und CO_2 bevorzugt bei einem pH-Wert von 8,5 bis 8,8 gespalten. Bei der Stufe

1 K erfolgt die Bilanzierung einwertiger Kationen durch Adsorption/Desorption und die vollständige Umwandlung von NH_3 in NH_4^+ . Bei der Stufe K findet eine Bilanzierung zweiwertiger Kationen an den Kationenaustauschern statt, und
5 an den Molekularsieben werden die Ammoniumionen (bevorzugt bei einem pH-Wert von 5,0 bis 6,0) gebunden. Bei der Stufe A erfolgt eine Bilanzierung der Anionen durch Adsorption und/oder Desorption, und gleichzeitig wird der pH-Wert auf den physiologisch annehmbaren Bereich von 7,0 bis 7,8,
10 vorzugsweise 7,2 bis 7,4, eingestellt.

In der Figur 2 ist die erfindungsgemäße Vorrichtung schematisch dargestellt. Anhand der beigefügten Figur 2 wird die erfindungsgemäße Vorrichtung näher erläutert. Die Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens besteht aus einem
15 Behälter 4 mit starrer oder flexibler Begrenzung. Der Behälter 4 kann in Form einer chromatographischen Säule oder speziell geformter Kartuschen ausgebildet sein. Er kann auch als flexibler Schlauch vorliegen, der um den menschlichen Körper befestigt wird. Hinsichtlich des Behälters 4
20 gibt es keinerlei Beschränkungen, und alle üblichen Vorrichtungen, die geeignet sind, die verschiedenen Adsorbentmaterialien aufzunehmen, sind als Behälter 4 geeignet. Der Behälter 4 dient zur Aufnahme von speziell vorbehandelten
25 und eventuell teilweise mit Urease belegten Adsorbentien, vorzugsweise Aktivkohlen, die bei der Stufe T verwendet werden, für die Aufnahme von Kationenaustauschern und Molekularsieben, die bei der Stufe K verwendet werden, sowie für die Aufnahme von in Anionenaustauscher überführbaren
30 Neutralharzen (A). In dem Behälter ist in der Verfahrensstufe K eine für CO_2 durchlässige Membran 5 angebracht, die im einfachsten Fall ein Stück der Wandung des Behälters 4 ausmacht. Vorzugsweise ist jedoch eine CO_2 -Falle vorgesehen, in der diese Membran angebracht ist. Am Auslaß des
35 Behälters 4 befindet sich ein Sterilfilter 6, durch das das Regenerat vor Verlassen der Regenerationseinheit geleitet wird. Die Vorrichtung umfaßt weiterhin eine pH-Meß-

1 stelle 8, über die Pumpen 3, ein oder mehrere Ventile 7 ge-
steuert werden können. Bei Über- oder Unterschreiten eines
vorgegebenen pH-Bereichs (vorzugsweise pH 7,2 bis 7,4) kön-
nen sowohl das Ventil 7 als auch die Säuleneinlaßpumpe 3 ge-
5 schlossen werden und damit der Regenerationsvorgang unter-
brochen werden. Die weiteren Ab- und Zuleitungen zu und von
der erfindungsgemäßen Vorrichtung sowie die eingebauten De-
tektoren 2, Pumpen 3 und insbesondere die für die primäre
Blutentgiftung verwendeten Module 1 sind handelsübliche Vor-
10 richtungen zur Hämodialyse, Hämofiltration und Plasmapherese
(durch Membran- oder Zentrifugationstechniken), die stark
vereinfacht und vereinheitlichend dargestellt sind.

Das erfindungsgemäße Verfahren zeichnet sich dadurch aus, daß
15 das Regenerat nach Passieren des Behälters für den Fall, daß
es in den Blutstrom des Patienten zurückgeführt werden soll,
die Membran des Moduls 1 erneut, wenn auch in umgekehrter
Richtung, passieren muß. Dadurch gewinnt das Behandlungs-
verfahren für den Patienten zusätzlich an Sicherheit. Der Be-
20 hälter 4 kann grundsätzlich auch von unten nach oben durch-
strömt werden, wobei jedoch die Reihenfolge der einzelnen
Komponenten geändert werden müßte.

Die Erfindung betrifft weiterhin ein Kit zur Durchführung
25 des erfindungsgemäßen Verfahrens, bestehend aus einem Be-
hälter, vorzugsweise einer Säule oder einem Schlauch, wie
oben beschrieben, der mit Kationenaustauschern, Molekular-
sieben und Anionenaustauschern gefüllt ist,
wobei die Kationenaustauscher, Molekular-
30 siebe sowie Anionenaustauscher in den vorher beschriebenen
Volumenprozenten vorliegen. In dem Behälter ist, wie oben
beschrieben, eine für CO₂ durchlässige Membran angebracht.
Der mit den verschiedenen Adsorbentien gefüllte Behälter
wird in der vorliegenden Anmeldung als Regenerationseinheit
35 bezeichnet. Das Kit umfaßt zusätzlich zu dem Behälter 4 ei-
nen weiteren Behälter 9 (vorzugsweise ein Fläschchen), in
dem sich die Salze für die Vorbelegung der Adsorbentien mit
den zuvor angegebenen Kationen in den genannten Kon-

1 zentrationen befinden. Zur Inbetriebnahme des Kits gibt
man zu dem Behälter mit den Salzen eine vorbestimmte Menge
an sterilem Wasser und läßt dann die erhaltene Lösung über
die Adsorbentien in den Behälter 4 fließen. Das Kit kann
5 zusätzlich noch einen Behälter mit Ureaselösung oder vor-
zugsweise in gefriergetrockneter Form enthalten. Zu dieser
Urease fügt man Wasser vorzugsweise vom pH 7 und gibt die-
se Lösung in den Behälter, der als erste Schicht z. B.
Aktivkohle enthält.

10

Das erfindungsgemäße Kit ist besonders für eine Vorbe-
handlung der im trockenen Zustand oder feucht jedoch en-
zymfrei gelagerten Regenerationseinheit geeignet.

Das erfindungsgemäße Regenerationssystem ist sehr vorteil-
15 haft bezüglich einer enormen Reduzierung des Dialysat-
bzw. Hämofiltratvolumens, einer Miniaturisierung der ge-
samten Anlage, Vereinfachung der Bedienungs- und Überwa-
chungselemente und nicht zuletzt auch wegen der erhöhten
Wirtschaftlichkeit durch Wegfall einer Wasseraufbereitungs-
20 anlage bei der Hämodialyse und durch Wegfall der Substi-
tutionsflüssigkeiten.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

25

Beispiel 1

"On line"-Regeneration von 20 l Hämofiltrat eines
Nierenpatienten

30 20 l Hämofiltrat, die bei der Hämofiltration von Blut
eines Nierenpatienten durch einen Hämofiltrator 1 (Fig. 2)
erhalten werden und welche die urämischen Toxine enthalten,
werden nach dem erfindungsgemäßen Verfahren gereinigt.

35

1 zentrationen befinden. Zur Inbetriebnahme des Kits gibt
man zu dem Behälter mit den Salzen eine vorbestimmte Menge
an sterilem Wasser und läßt dann die erhaltene Lösung über
die Adsorbentien in den Behälter 4 fließen. Das Kit kann
5 zusätzlich noch einen Behälter mit Ureaselösung oder vor-
zugsweise in gefriergetrockneter Form enthalten. Zu dieser
Urease fügt man Wasser vorzugsweise vom pH 7 und gibt die-
se Lösung in den Behälter, der als erste Schicht z. B.
Aktivkohle enthält.

10

Das erfindungsgemäße Kit ist besonders für eine Vorbe-
handlung der im trockenen Zustand oder feucht jedoch en-
zymfrei gelagerten Regenerationseinheit geeignet.

Das erfindungsgemäße Regenerationssystem ist sehr vorteil-
15 haft bezüglich einer enormen Reduzierung des Dialysat-
bzw. Hämofiltratvolumens, einer Miniaturisierung der ge-
samten Anlage, Vereinfachung der Bedienungs- und Überwa-
chungselemente und nicht zuletzt auch wegen der erhöhten
Wirtschaftlichkeit durch Wegfall einer Wasseraufbereitungs-
20 anlage bei der Hämodialyse und durch Wegfall der Substi-
tutionsflüssigkeiten.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

25

Beispiel 1

"On line"-Regeneration von 20 l Hämofiltrat eines
Nierenpatienten

30 20 l Hämofiltrat, die bei der Hämofiltration von Blut
eines Nierenpatienten durch einen Hämofiltrator 1 (Fig. 2)
erhalten werden und welche die urämischen Toxine enthalten,
werden nach dem erfindungsgemäßen Verfahren gereinigt.

35

Das auf 37°C tem-

- 1 perierte Hämofiltrat wird durch die Verfahrensstufe I geleitet, in der sich 100 g präparierte Aktivkohle mit einer Korngröße von 0,5 bis 1,0 mm auf Kokosnußschalenbasis mit einer BET-Oberfläche von ca. 1100 bis 1300 m² befinden. Durch diese
- 5 Aktivkohle werden Feinteile und Verunreinigungen entfernt. In der Stufe I befinden sich weiterhin 40 g derselben Aktivkohle, auf die 200 mg des Enzyms Urease (Aktivität 50 U/mg) aufgebracht worden sind.
- 10 Nach Durchgang durch die Stufe I wird das Hämofiltrat durch die Verfahrensstufe K geleitet. Diese Stufe besteht aus einem Gemisch von 300 bis 600 ml Schüttvolumen (vorzugsweise 500 ml) eines schwach sauren Kationenaustauscherharzes (Korngröße 0,3 bis 1,2 mm) mit einem pK-Wert
- 15 von ca. 6 und einer Kapazität von 3,5 val/l, 20 bis 30 ml Schüttvolumen eines stark sauren Kationenaustauschers mit einer Kapazität von 1,8 bis 2,5 val/l, vorzugsweise 2,1 val/l, in der Calciumform, der gleichen Menge in der Magnesiumform, der gleichen Menge in der Kaliumform und der
- 20 gleichen Menge in der Natriumform. Über diesem Gemisch wird 750 bis 900 ml Schüttvolumen, vorzugsweise 800 ml, eines ammoniumionenspezifischen Molekularsieb-Zeoliths (zum Beispiel Clinoptilolit) der Korngröße 0,8 bis 2 mm und der Austauschkapazität 2,5 mEqu./g angeordnet. Es kön-
- 25 nen auch entsprechend weniger eines Zeoliths mit höherer Austauschkapazität (bis 7,0 mEqu./g sind bekannt) benutzt werden.

- Anschließend wird das Hämofiltrat durch die Ver-
- 30 fahrensstufe A geleitet. Diese Stufe besteht aus 400 bis 500 ml Schüttvolumen eines gemischt schwach und stark basischen Anionenaustauschers mit der Kapazität 2,4 bis 3,0 mEqu./ml, der mit Natriumhydrogencarbonat zum Teil in die Hydrogencarbonatform und mit Natriumchlorid
- 35 zum Teil in die Chloridform gebracht wird. Das "on line" über die drei Verfahrensstufen T, K und A geleitete Regenerat wird analysiert.

- 1 Die Gehalte der Ionen und organischen Substanzen werden damit in die Bereiche, die in den Ansprüchen genannt sind, gebracht.

5

Beispiel 2

Regeneration von 20 l Hämofiltrat im geschlossenen Kreislauf

- 10 Frisches Hämofiltrat eines Nierenpatienten wird in einen geschlossenen Kreislauf während 4 bis 5 Stunden über die Verfahrensstufen T, K und A gepumpt.

Die Verfahrensstufe T besteht wiederum aus den in Beispiel 15 1 genannten Aktivkohlen.

- Die Verfahrensstufe K besteht aus einem Gemisch von 250 bis 350 ml, vorzugsweise 300 ml, schwach saurem Ionenaustauscherharz (vorzugsweise 30 bis 50 mesh Korngröße) mit
20 dem pK-Wert 5,6 bis 6,5, vorzugsweise 6,1, und der Kapazität 2,1 bis 3,5 mEqu./ml; 45 bis 55 ml eines stark sauren Ionenaustauschers, zweckmäßigerweise in der Korngröße 0,4 bis 1,2 mm und der Kapazität 1,6 bis 2,1 mEqu./ml, vorzugsweise 1,9 mEqu./ml, in der Calciumform; 40 bis 50
25 ml eines stark sauren Ionenaustauscherharzes, zweckmäßigerweise der Korngröße 0,4 bis 1,2 mm, und mit der Austauschkapazität 1,6 bis 2,1 mEqu./ml in der Natriumform; 65 bis 85 ml eines stark sauren Ionenaustauschers, bevorzugt in der Korngröße 0,4 bis 1,2 mm und mit der Kapazität
30 1,6 bis 2,1 mEqu./ml in der Kaliumform; und 450 bis 600 ml eines Molekularsiebaustauschers, der bevorzugt Ammoniumionen bindet, mit bevorzugt 2,5 mEqu./g Kapazität.

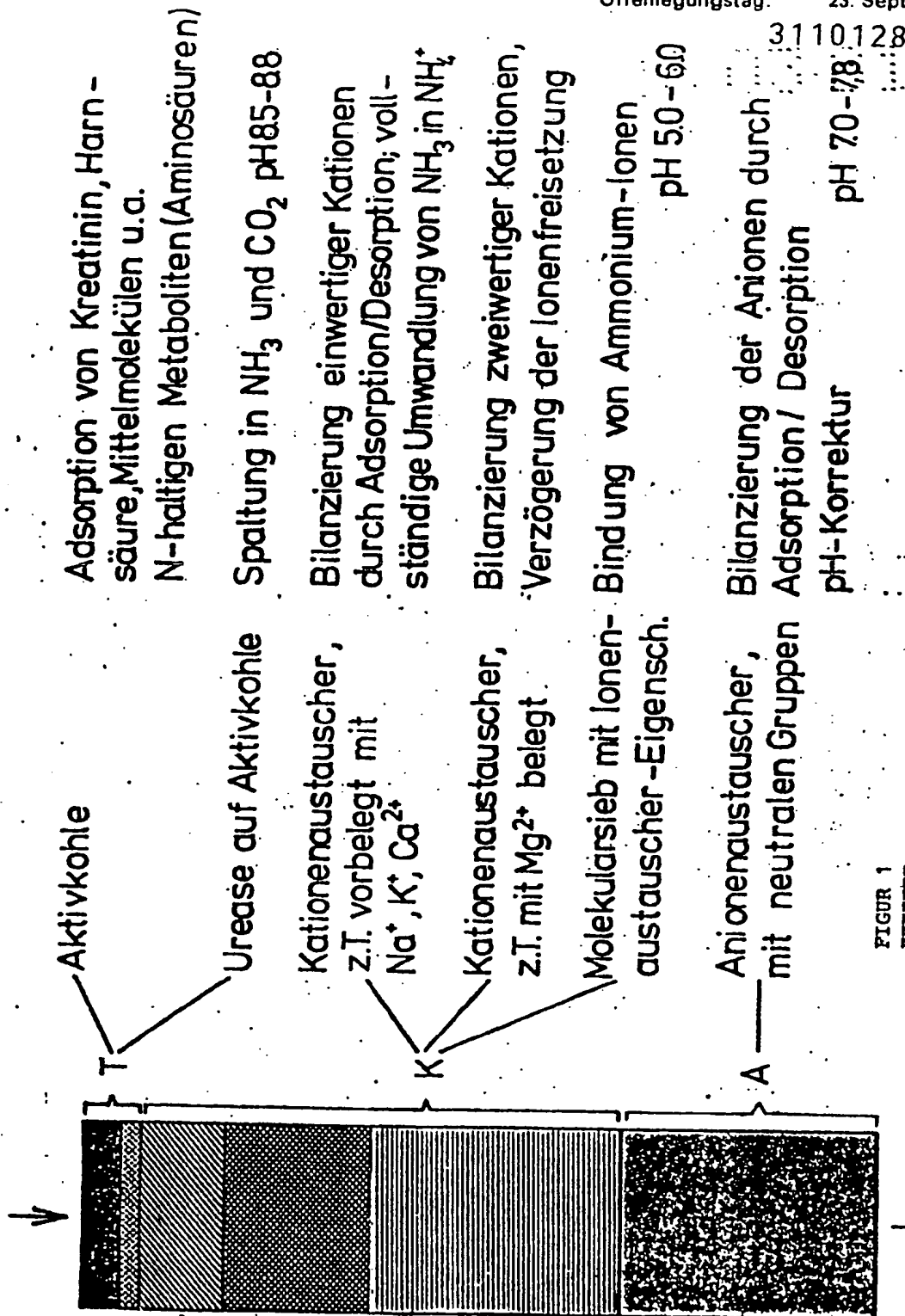
- Die Verfahrensstufe A besteht aus 420 bis 550 ml, bevorzugt 470 ml, eines schwach basischen Anionenaustauscherharzes, das sekundäre und tertiäre Amine enthält und in der Hydroxidform (Lieferform) eingesetzt wird.

1 Beispiel 3Regeneration von Hämofiltrat eines Nierenpatienten

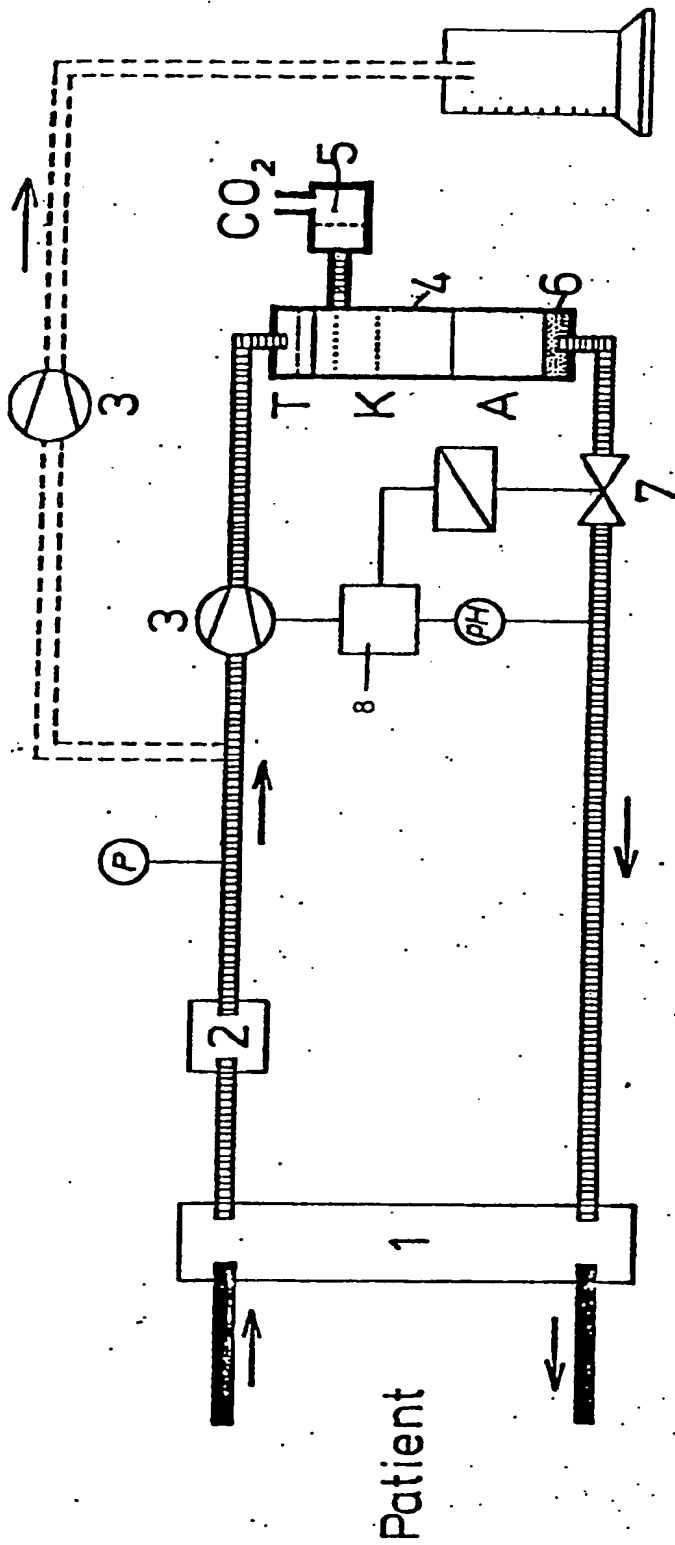
Die Verfahrensstufe T hat dieselbe Zusammensetzung wie die 5 des Beispiels 2.

Die Verfahrensstufe K setzt sich zusammen aus:

- 180 bis 250 ml, bevorzugt 210 ml, eines schwach sauren Ionenaustauscherharzes mit dem pK-Wert 5,6 bis 6,5, vorzugsweise 6,1, der bevorzugten Korngröße 0,4 bis 1,2 mm und der Austauschkapazität 2,1 bis 3,5 mEqu./ml in der Protonenform;
- 600 bis 800 ml, bevorzugt 750ml, Schüttvolumen eines Molekularsiebaustauschers mit der Kapazität von ca. 2,5 mEqu./g für Ammoniumionen und einer Mischung aus
- 90 bis 110 ml eines schwach sauren Ionenaustauscherharzes in der Natriumform,
- 70 bis 85 ml eines schwach sauren Ionenaustauscherharzes in der Magnesiumform,
- 70 bis 85 ml eines schwach sauren Ionenaustauscherharzes in der Calciumform und
- 45 bis 60 ml eines schwach sauren Ionenaustauscherharzes in der Kaliumform.
- Bei den letzten vier schwach sauren Ionenaustauschern handelt es sich wieder um solche mit einer Austauschkapazität von 2,1 bis 3,5 mEqu./ml und dem pK-Wert von ca. 5,6 bis 6,5, bevorzugt 6,1.
- Die Verfahrensstufe A wird bevorzugt wieder von ca. 450 bis 550 ml eines schwach basischen Ionenaustauscherharzes gebildet, das zum Teil in der Hydrogencarbonatform (Lieferform) und zum Teil in der Hydroxidform vorliegt, mit primären und sekundären Aminen als neutrale Austauschgruppen und der Totalaustauschkapazität von 1,4 bis 2,0 mEqu./ml, bevorzugt 1,7 mEqu./ml.



FIGUR 1
31 10 128



1 Hämodialysator / Hämofiltrator / Plasmaseparator etc.

2 Blutleckdetektor 3 Pumpe 4 Regenerationseinheit

5 gasdurchlässige Membran 6 Sterilfilter 7 Ventil

FIGUR 2
=====

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US2005/001605

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61M1/36 A61M1/34

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61M A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 787 500 A (BELLCO S.P.A) 6 August 1997 (1997-08-06)	1-6,9-16
Y	page 3, line 49 - line 59; figure 1	7,8
Y	US 5 091 091 A (TERMAN ET AL) 25 February 1992 (1992-02-25) column 7, line 18	7
Y	DE 31 10 128 A1 (FRAUNHOFER-GESELLSCHAFT ZUR FOERDERUNG DER ANGEWANDTEN FORSCHUNG E.V) 23 September 1982 (1982-09-23) page 20, line 17 - line 21	8



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

8 document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 November 2005

Date of mailing of the international search report

14/11/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Böttcher, S

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.